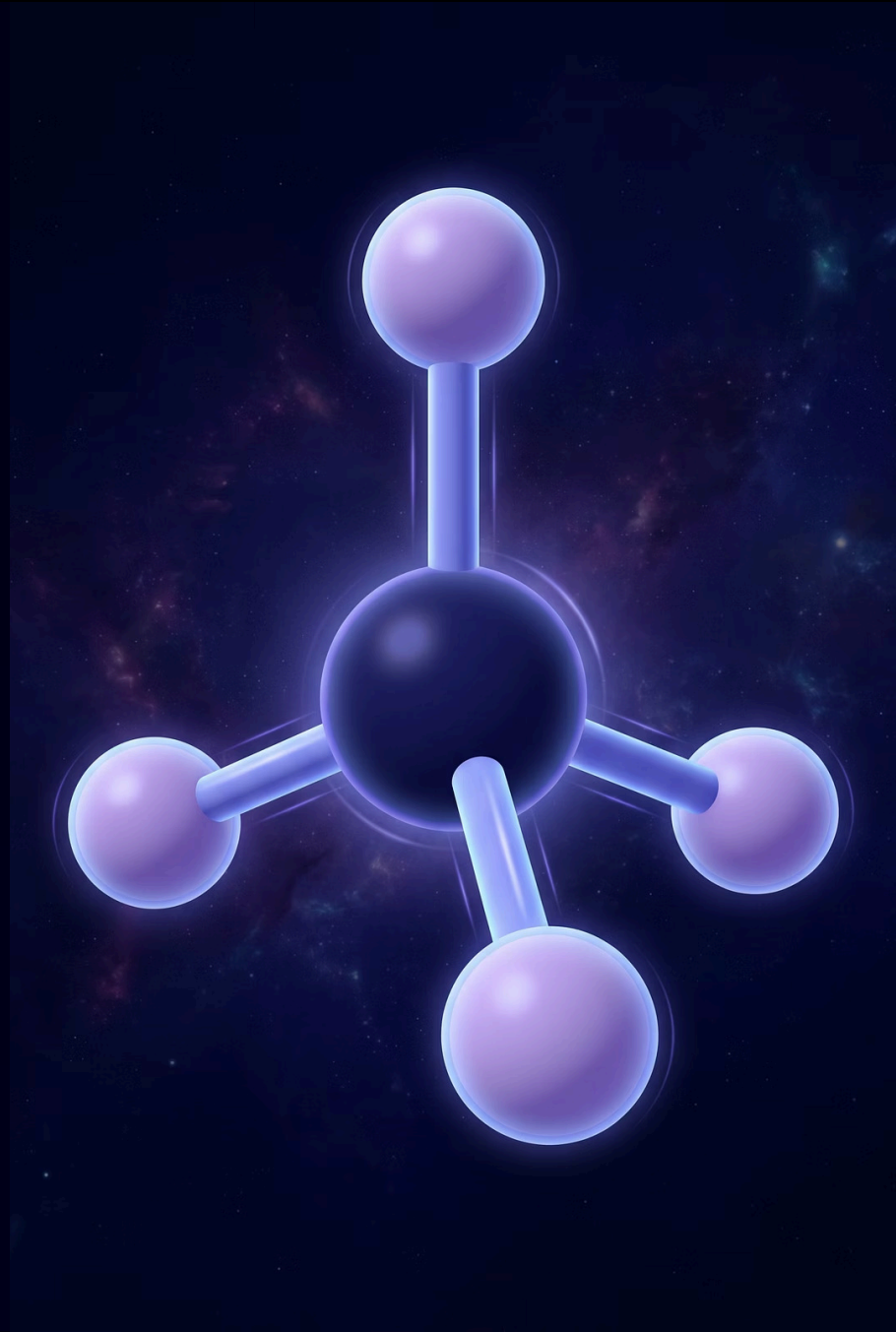
# Kainatın Gizli Geometrisi: Moleküler Dünyada Sağ ve Sol Elin Sırrı

Ders Sunumu

*Teradigma*



# Aynaya Bak: Sağ El mi, Sol El mi?

Sağ elini aynaya kaldır. Aynadaki görüntü hangi elini kaldırıyor?

### → Ayna Görüntüsü

Aynadaki görüntün **sol** elini kaldırır

### → Üst Üste Getirme

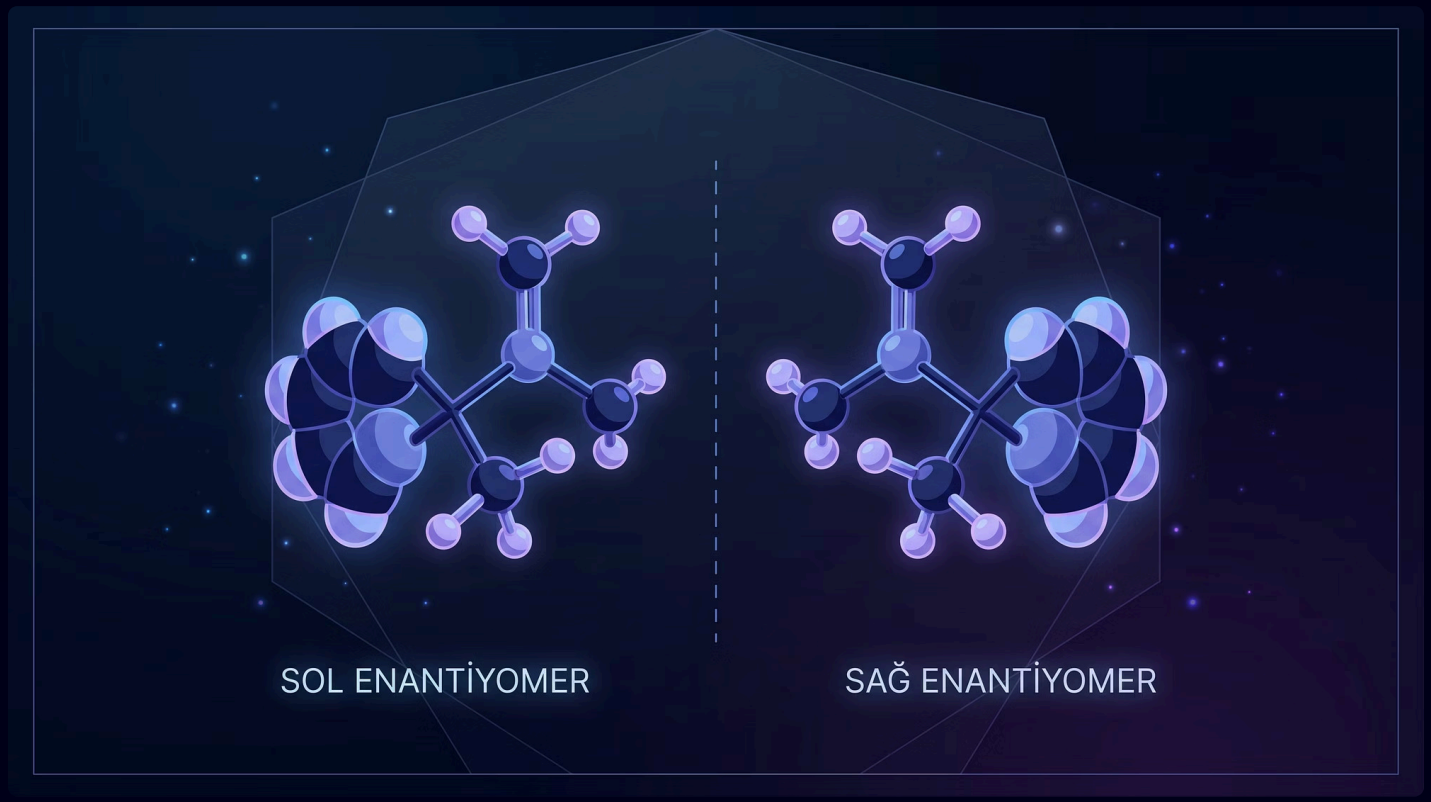
İki eli üst üste getirmeye çalışsan, başparmaklar zıt yönlere bakar

### → Çakışmazlık

Eller asla tam olarak üst üste **çakışmaz**

İşte moleküller de tam olarak böyle davranır.

# Kiralite Nedir?




**Kiralite** (Chirality) — Türkçesiyle "Elallik" — bir nesnenin ayna görüntüsüyle çakışamaması durumudur.

### Sağlak ve Solak Formlar

Tıpkı sağ ve sol el gibi, bazı moleküller de "sağlak" ve "solak" formlar oluşturur

### Enantiyomer

Bu iki forma bilim dilinde **Enantiyomer** denir

### Fark Nerede?

Enantiyomerler; atom sayısı, ağırlığı ve türü bakımından birbirinin tıpatıp aynısıdır — sadece uzaydaki dizilişleri farklıdır

# Karbonun Dört Kollu Mucizesi

Yaşam kimyasının başrol oyuncusu Karbon atomu, aynı anda dört farklı atomla el ele tutuşabilir.

### Tetrahedral Geometri

Bu dört kol uzayda **mükemmel bir geometriyle** açılır: düzgün dörtyüzlü (tetrahedron) şekli

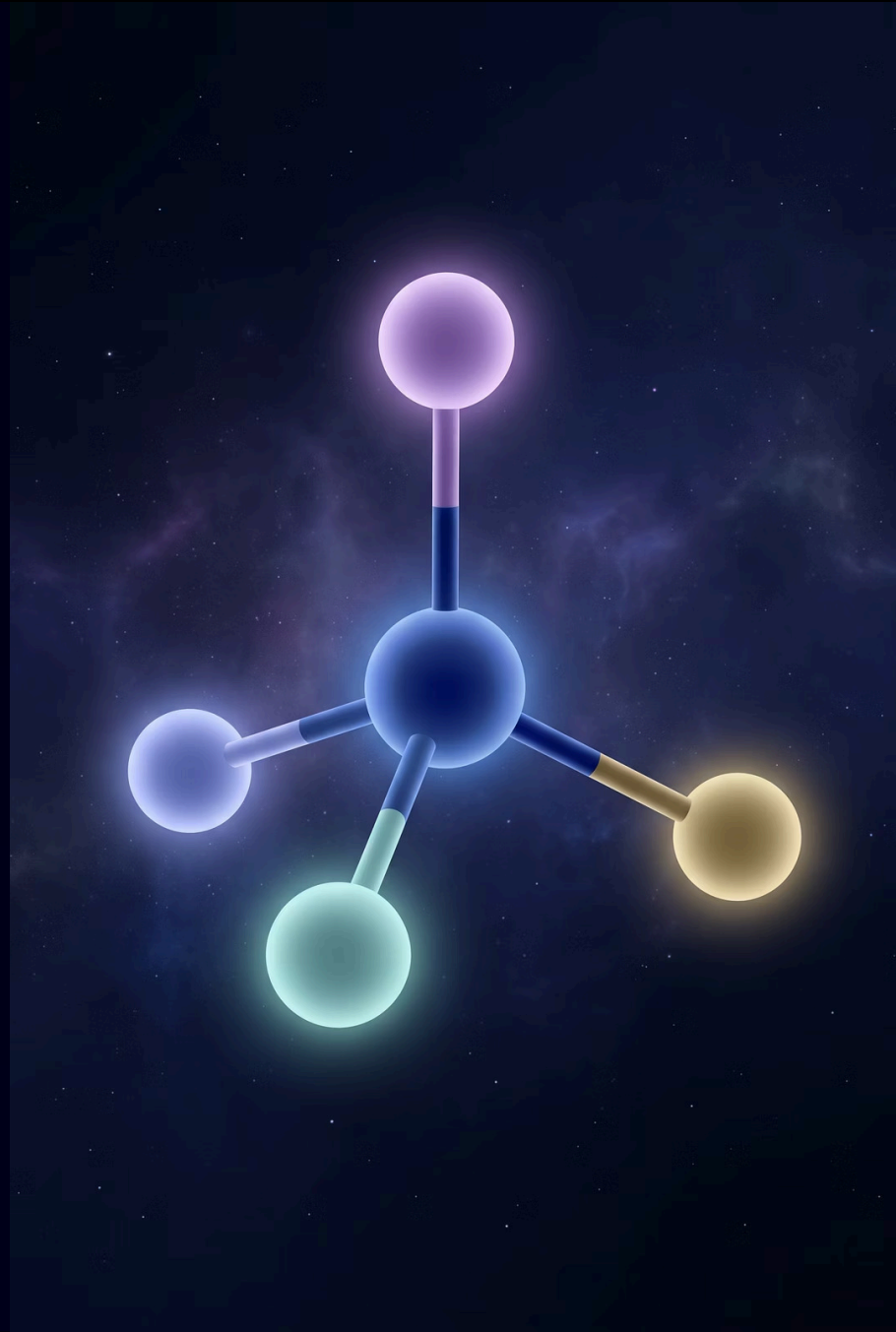
### Kiral Merkez

Dört kola dört **farklı** grup bağlanırsa ortaya **Kiral Merkez** çıkar

### Sağ ve Sol

Bu noktada molekül, sağı ve solu olan bir nesneye dönüşür

Peki bu geometri atomların kendi kararı mıdır, yoksa onlara **kodlanan** bir düzen midir?



# Enantiyomerlerin Şaşırtıcı Benzerliği

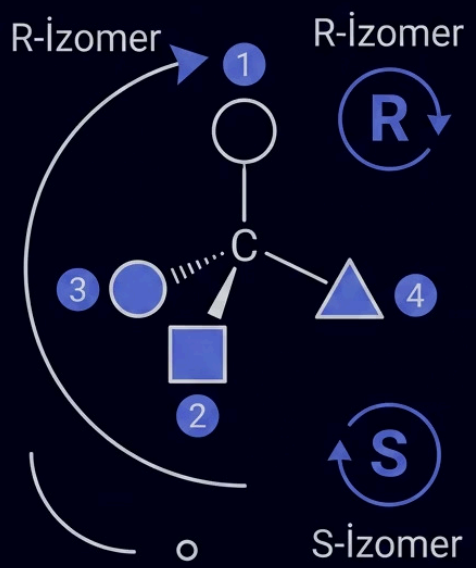
İki enantiyomer birbirinden neredeyse ayırt edilemez — ama yine de tamamen farklıdır.

| Tamamen Aynı | Işık Çevirme | Tamamen Farklı |
| --- | --- | --- |
| Atom sayısı, erime noktası, kaynama noktası: **tamamen aynı** | Polarize ışığı çevirme yönü: biri sağa (+), diğeri sola (−) | Koku, tat ve ilaç etkisi: **tamamen farklı** |

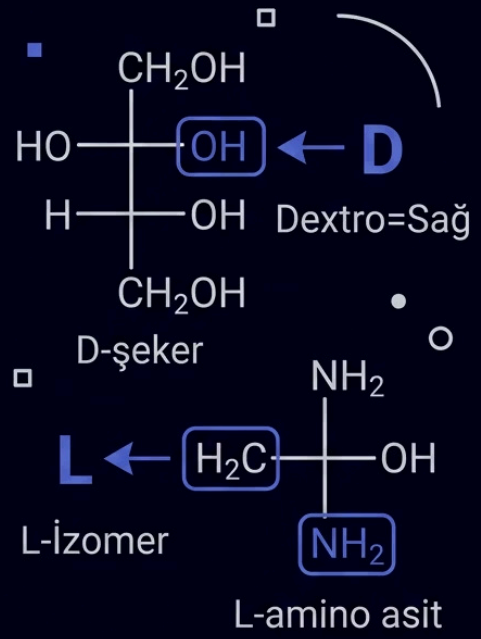
Bir laboratuvar terazisi bu iki molekülü birbirinden ayırt edemez. Onları ayırt eden şey, yönlü bir etkileşime girmeleridir.

# İsimlendirme: R/S ve D/L Sistemleri

## R/S SİSTEMİ




## D/L SİSTEMİ




Bilim dünyası bu molekülleri etiketlemek için iki sistem geliştirmiştir.

Bu etiketler insanlar tarafından sonradan yapıştırılmıştır. Oysa moleküller, insanlık yaratılmadan çok önce bu kurallara sıkı sıkıya uyacak şekilde **inşa edilmiştir.**

**HER İKİ SİSTEM DE İNSAN YAPIMIDIR.**
**MOLEKÜLLER ONLARDAN ÇOK ÖNCE VARDI.**

**R/S Sistemi**
Latince "Rectus" (Sağ) ve "Sinister" (Sol) — atomların ağırlıklarına göre yapılan modern sıralama

**D/L Sistemi**
Latince "Dextro" (Sağ) ve "Levo" (Sol) — biyokimyada şekerler ve amino asitler için kullanılır

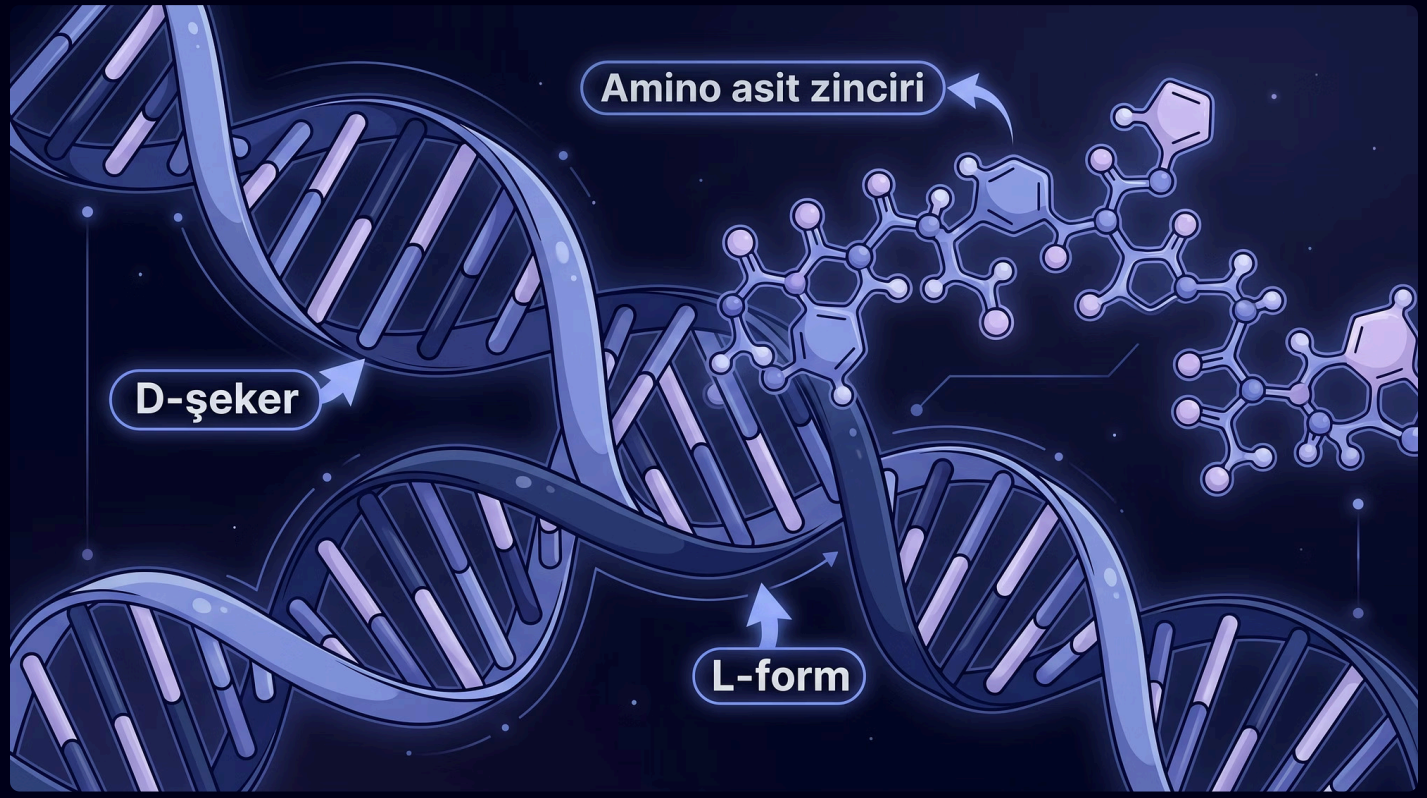
# Atropizomerizm: Dönemeyen Moleküllerin Sırrı

Kiralite her zaman bir karbon merkezinden kaynaklanmaz. Bazen moleküllerin bağ etrafında **dönmesi engellenir** — buna **Atropizomerizm** denir.

> Dar bir koridorda sırtında dev bir pervane taşıyan bir adam düşün. Pervane o kadar geniştir ki adam kendi etrafında dönemez — yüzü ya hep ileriye ya da hep geriye bakmak zorundadır.

Bazı moleküller de büyük atom grupları nedeniyle belirli bir pozisyonda **kilitli** kalır. Bu, bir hata değil; kasıtlı bir tasarımdır.

# Canlılık "Tek El" Kullanır




Normal kimyasal süreçlerde sağ ve sol formlar **eşit miktarda** (%50 — %50) üretilir. Buna **rasemik karışım** denir.

→ **Doğanın Kuralı**

Havaya para attığında yazı ve tura eşit gelir — doğa da böyle davranır

→ **Canlı Hücrede Kural Bozulur**

Ancak canlı hücreye girdiğinde bu kural **tamamen bozulur**

→ **Amino Asitler: Sol Elli**

Vücudumuzdaki tüm proteinleri oluşturan amino asitler istisnasız **sol ellidir** (L-form)

→ **DNA/RNA Şekerleri: Sağ Elli**

DNA ve RNA sarmallarının omurgasındaki şekerlerin tamamı ise **sağ ellidir** (D-form)

# Trilyonlarca Kez Yazı Gelmek

Bu durumu anlamak için şöyle düşün:

### İmkansız Olasılık

Yazı-tura oyununda 150 kere üst üste hep tura gelmesini beklemek gibi bir durum

### Atomların Tarafsızlığı

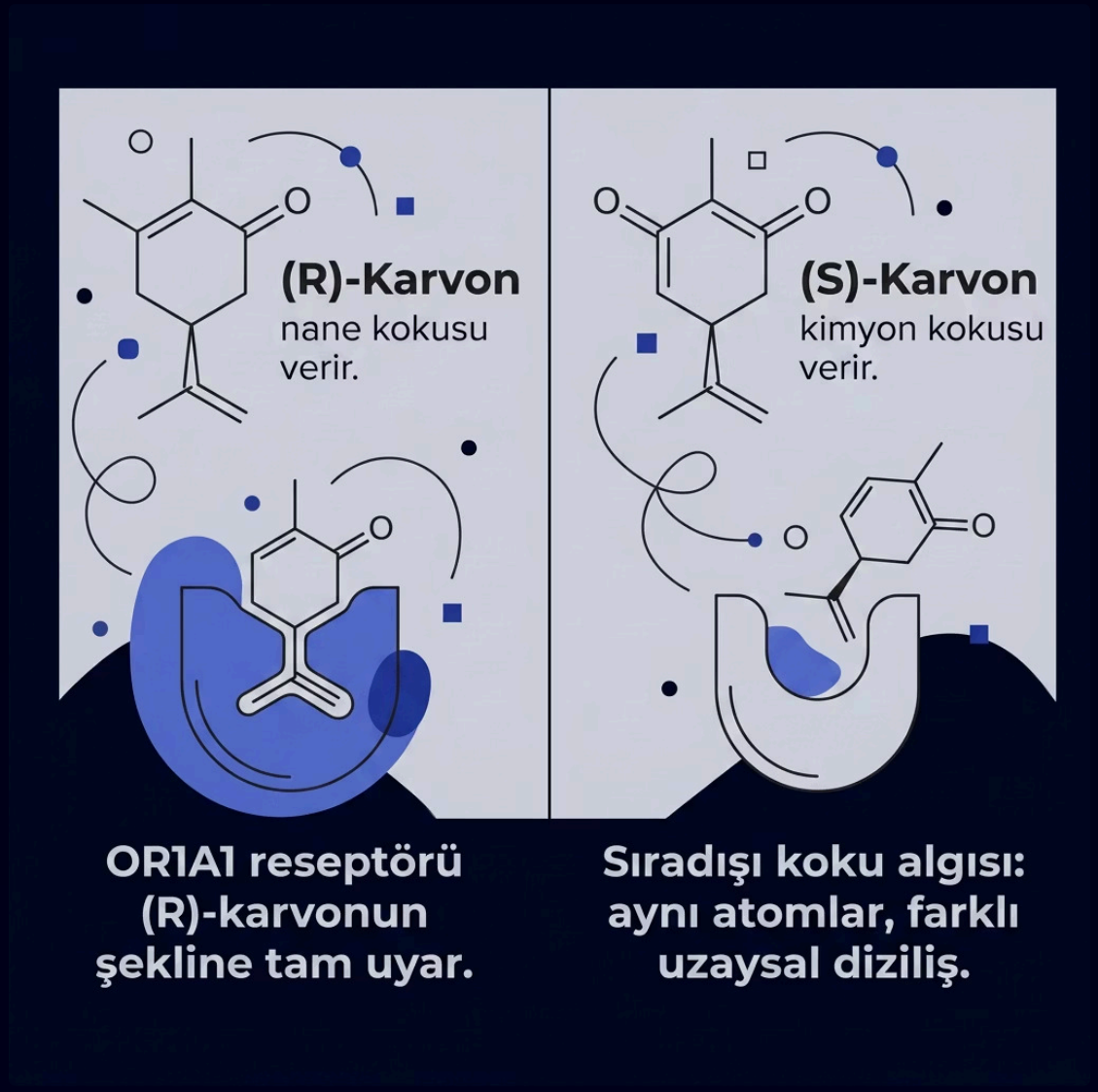
Cansız atomların tabiatında "sol" veya "sağ" tercihi **yoktur**

### Fiziksel Kuvvetler

Atomlar yalnızca fiziksel kuvvetlere uyar — "tercih" yapamazlar

O halde yaşamın temelindeki bu ısrarlı ve hatasız "sol el" tercihi nereden gelmektedir? Bu soru, maddenin ötesindeki bir **İrade**yi işaret eden en güçlü delillerden biridir.

# Koku Reseptörü: Şekli Okuyan Sistem




Canlılığın dili "şekil" dilidir. Burunumuzdaki reseptörler (algılayıcılar) atomları **saymaz** — molekülün **şeklini okur.**

2024'te yapılan bir çalışma, **OR1A1** isimli koku reseptörünün bu ayrımı atom düzeyinde nasıl yaptığını görüntüledi: reseptörün bağlanma cebi, (R)-karvonun şekline tam uyacak şekilde tasarlanmıştır.

**Karvon Molekülü**
Aynı atomlar, aynı bağlar, yalnızca ayna görüntüsü farkı

**(R)-Karvon**
Keskin bir **nane** kokusu

**(S)-Karvon**
Belirgin bir **kimyon** kokusu

# Limonen: Ders Kitabı Efsanesinin Düzeltilmesi

Yıllarca şu bilgi ders kitaplarında yer aldı: "(R)-Limonen portakal kokar, (S)-Limonen limon kokar." Bu bilgi tam doğru değildir.

### (R)-Limonen

Gerçekten portakal/narenciye kokusu

### (S)-Limonen

Limon değil — çam ağacı, terebentin veya nane benzeri koku

"Limon" kokusu aslında **Sitral** gibi başka moleküllerin limonenle oluşturduğu "koro"dan gelir. Burun, yalnızca ana molekülü değil, milyonda bir oranındaki yardımcıları da algılayarak beynimizde bir "meyve kokusu" sentezi yapar.

# Mentolle Serinlemek: Gerçek mi, Kodlanmış Algı mı?

Nane şekeri yediğinde ağzında hissettiğin serinlik, aslında fiziksel bir soğuma **değildir.**

### Termometre Yanılmaz

Termometreyle ölçsen, ağzının sıcaklığının değişmediğini görürsün

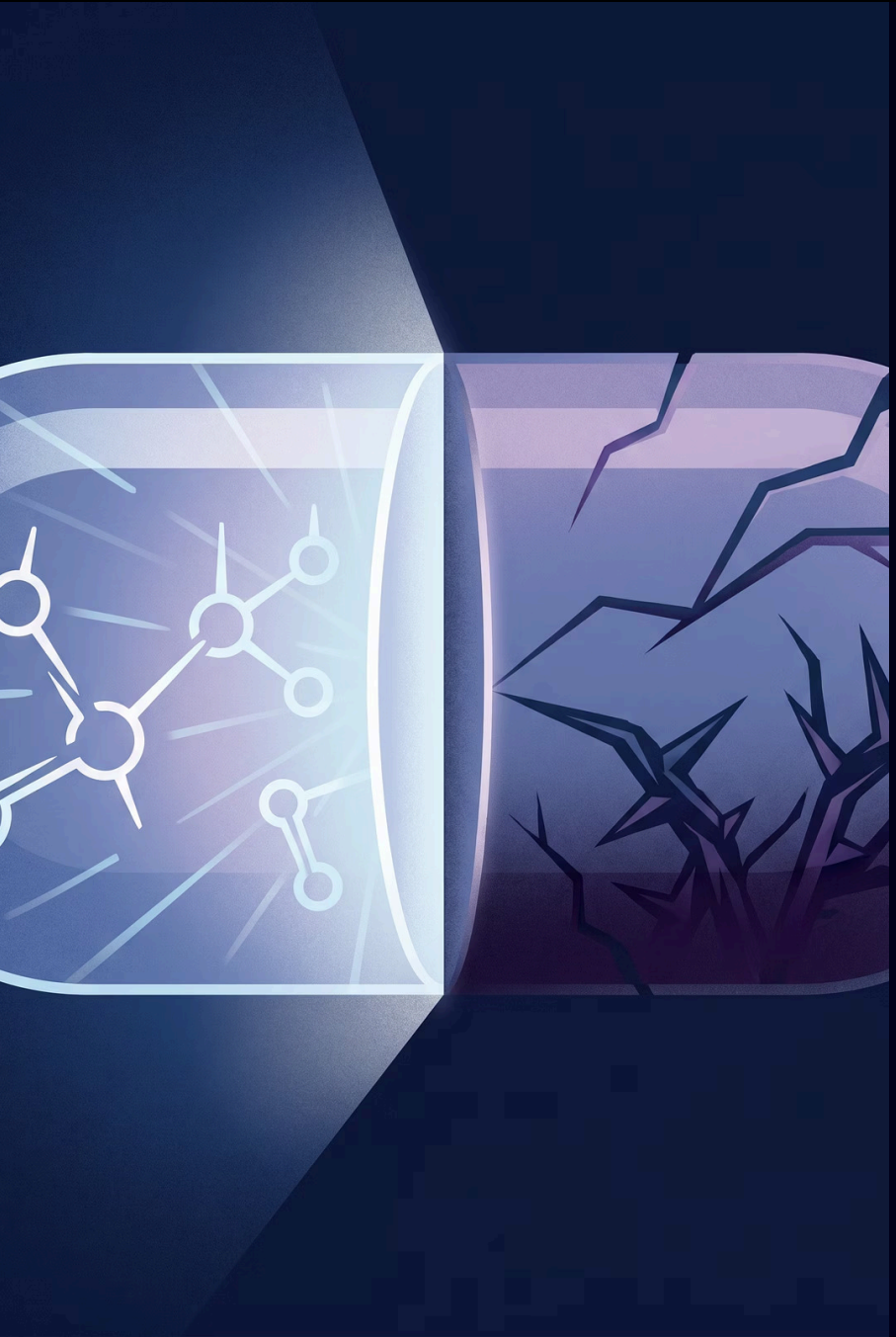
### TRPM8 İyon Kanalı

Doğal (-)-Mentol, dildeki **TRPM8** iyon kanallarına bağlanır

### Beyne Yanlış Sinyal

Bu bağlanma beyne "ortam soğudu" sinyali gönderir

Mentolün diğer kiral ikizleri bu etkiyi çok az gösterir veya hiç göstermez. Kapı açılması için anahtar **tam** olmalıdır — ayna görüntüsü anahtarı kilidi **açmaz.**



# Talidomid Trajedisi: Şifa ve Zehir Arasındaki Fark

1950'lerin sonunda hamile kadınlara sabah bulantısı için verilen **Talidomid**, sağ ve sol formların karışımıydı.

### (R)-Talidomid

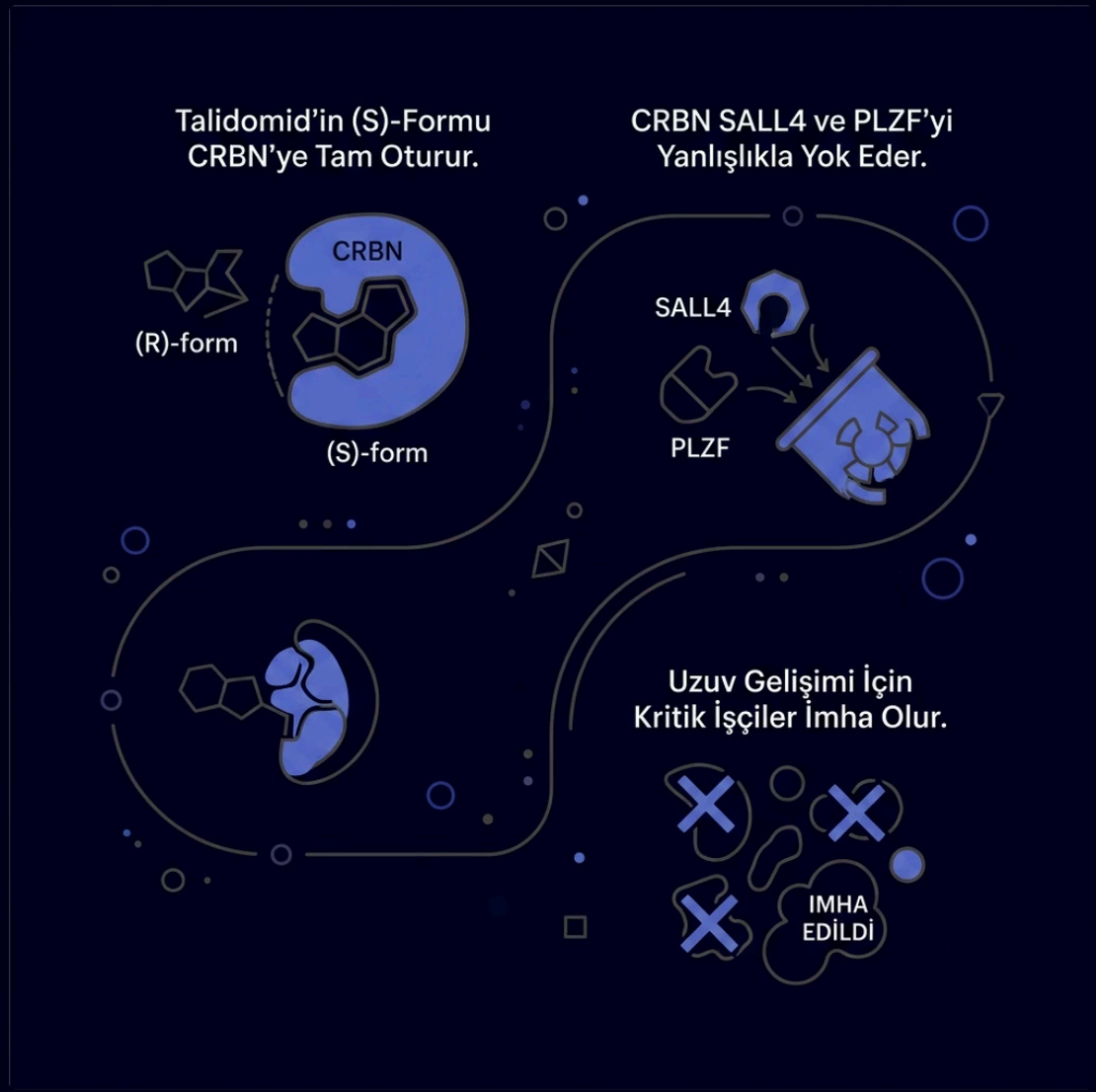
Sakinleştirici, bulantı önleyici — "iyi yüz"

### (S)-Talidomid

Anne karnındaki bebeğin kol ve bacaklarının oluşmamasına neden olan güçlü bir **teratojen** (gelişim bozucu)

Aynı atomlar, aynı ağırlık — ama biri şifa, diğeri yıkım. Bu fark, tek bir kiral merkezin uzaydaki duruşundan ibaretti.

# Cereblon: Hücrenin Çöpçüsü Nasıl Kandırıldı?




(S)-Talidomid, vücutta hücrenin "çöp öğütücüsü" olan sistemin kilit parçası **Cereblon (CRBN)** proteinine oturur.

01

### Seçici Bağlanma

(R)-form bu cebe **sığmaz** — yalnızca (S)-form tam olarak oturur

02

### Şekil Değişimi

(S)-form Cereblon'un yüzey şeklini değiştirir

03

### Yanlış Tanıma

Cereblon, bebeğin uzuv gelişimi için hayati **SALL4 ve PLZF** proteinlerini yanlışlıkla "çöp" zannederek yok eder

04

### Yıkım

Kolları ve bacakları inşa edecek "işçi proteinler" hücrenin kendi sistemi tarafından imha edilir

# İnsan Müdahalesinin Sınırı: Rasemizasyon

"Neden sadece iyi (R) formunu vermediler?" sorusunun cevabı, biyolojik sistemlerin karmaşıklığını bir kez daha gözler önüne serer.

## Saf (R) Formu Verilse Bile

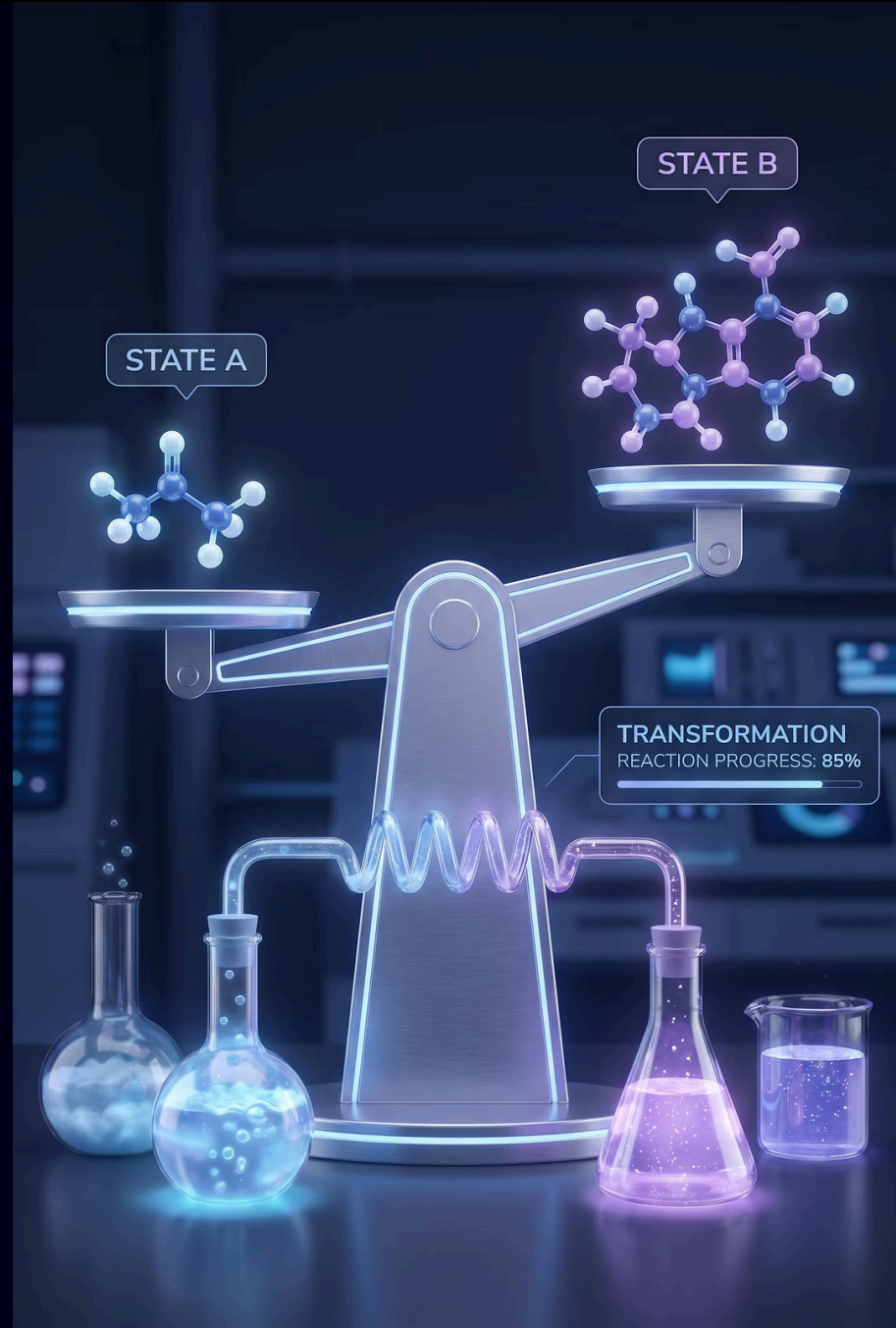
Hastaya %100 saf (R)-Talidomid verilse bile, insan kanının pH koşullarında molekül birkaç saat içinde kendiliğinden **diğer forma dönüşür**

## Rasemizasyon

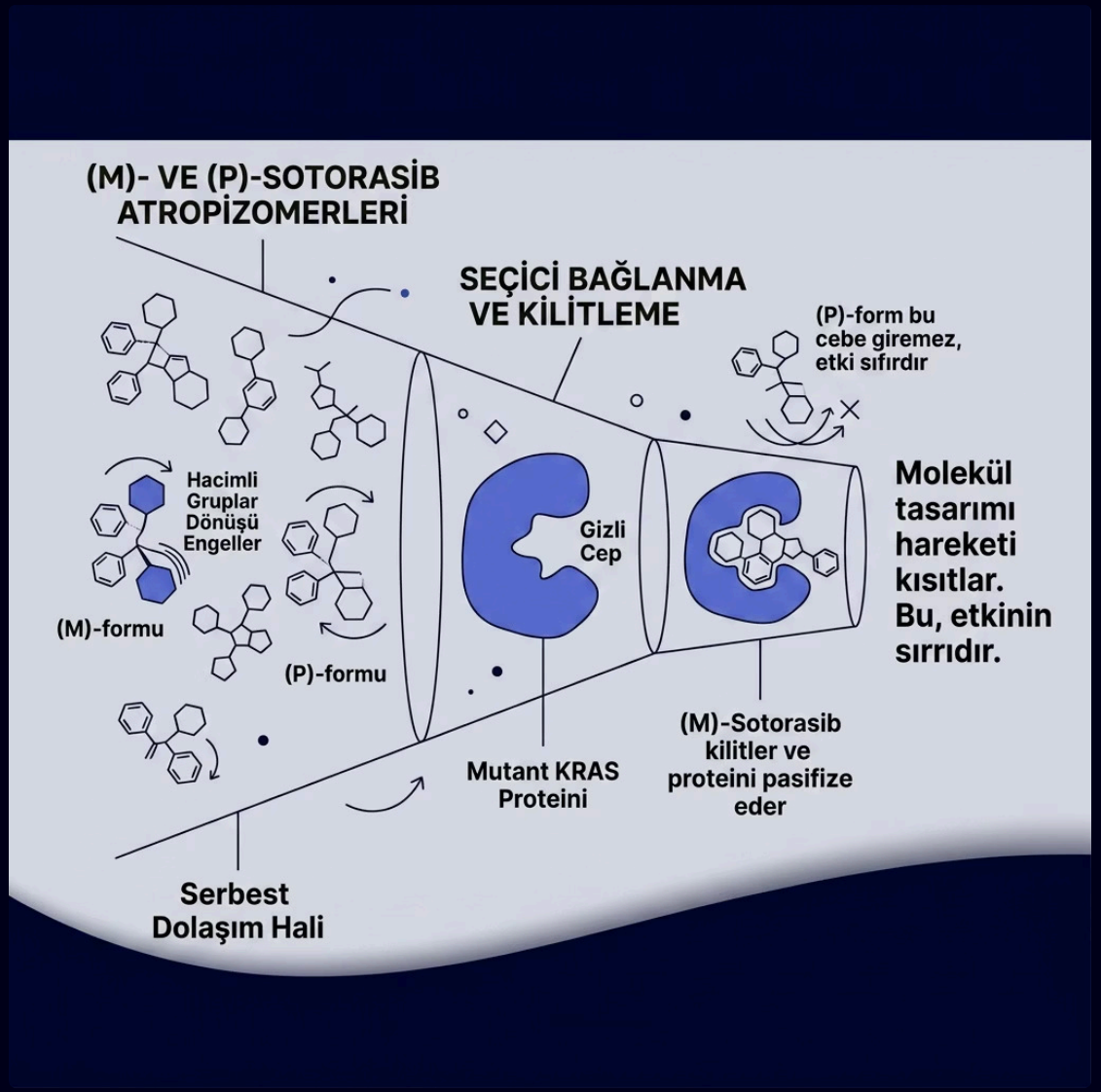
Vücut, "iyi" ilacı %50 oranında "kötü" ilaca çevirir — buna **Rasemizasyon** denir

## İnsan Sınırı

İnsan bir molekülü tasarlayabilir; ama o molekülün vücut içindeki kaderini belirleyen kimyasal denge yasalarını **değiştiremez.**



# Sotorasib: Dönemeyen Molekülün Zaferi




Akciğer kanseri ilacı **Sotorasib**, "dönme" problemini tamamen durdurarak başarıya ulaşır — bu bir **atropizomerizm** uygulamasıdır.

Hareketin kısıtlanması, burada bir kusur değil; amaca hizmet eden bir **tasarım özelliğidir.**

### Dönemeyen Molekül

Sotorasib o kadar hacimli gruplara sahiptir ki kendi ekseni etrafında **dönemez**

### (M)-Sotorasib Kazanır

Yalnızca **(M)-Sotorasib**, kansere neden olan mutant KRAS proteininin "gizli cebine" tam olarak girer ve proteini **kilitler**

### (P)-Form Etkisiz

(P)-form bu cebe **giremez** — etki sıfırdır

# İnsan Fabrikası mı, Hücre mi?

### İnsan Fabrikası

Fabrikada sadece (M) formunu elde etmek için tonlarca kimyasal, yüksek enerji, kiral kromatografi cihazları ve karmaşık mühendislik yöntemleri gerekir

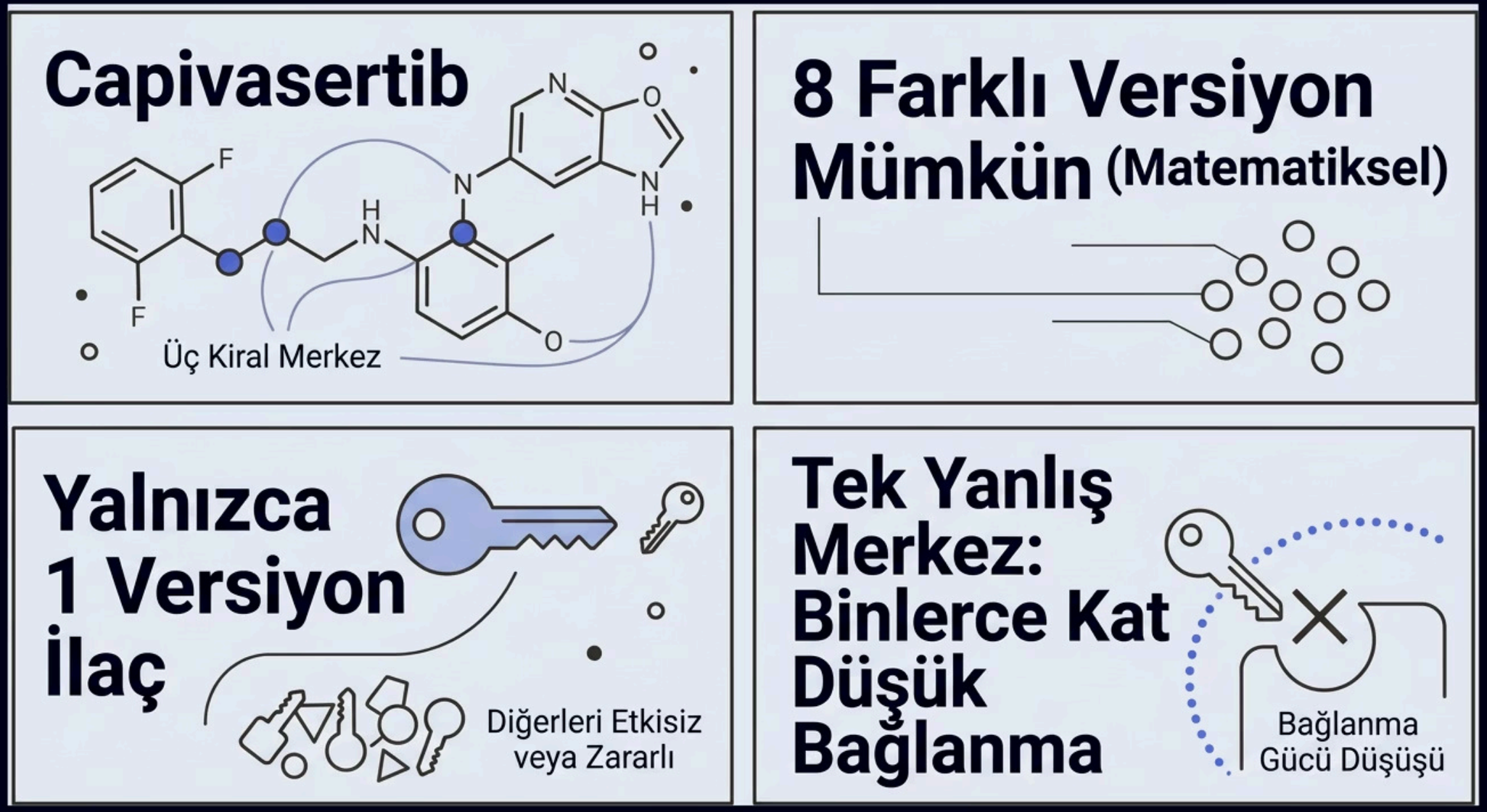
### Hücre

Ribozomlarında her saniye binlerce proteini %100 saf "sol elli" amino asitlerden, oda sıcaklığında, suyun içinde, sessizce ve hatasız üretir

---

İnsanın en ileri teknolojisiyle bile zorlandığı işi, en basit hücre zahmetsizce gerçekleştirir. Bu uçurum, işi yapanın atomlar veya hücrenin kendisi olmadığını, onlara hükmeden sonsuz bir **Kudret** olduğunu akla getirir.

# Capivasertib: Sekiz İhtimalden Tek Doğru




2023'te onaylanan meme kanseri ilacı **Capivasertib**, üç farklı kiral merkez taşır.

**3**

**Kiral Merkez**

Moleküldeki farklı kiral merkez sayısı

**8**

**Olası Versiyon**

Matematiksel olarak mümkün olan farklı form sayısı

**1**

**Gerçek İlaç**

Bu 8 versiyondan yalnızca 1 tanesi ilaçtır; diğerleri ya etkisizdir ya da zararlıdır

Biyolojik sistemlerde tesadüfe yer olmadığının, her noktanın milimetrik bir hesapla **tasarlandığının** kanıtı burada da karşımıza çıkar.

# Homokiralite Problemi: Canlılık Neden "Tek Ellidir"?

Bilim dünyasında en zorlu açık sorulardan biri şudur: Cansız madde her zaman %50-%50 rasemik karışım üretirken, canlılık neden ve nasıl sadece tek elli moleküllerden oluşmuştur?

Öne sürülen teoriler sırayla çökmüştür:

### Frank Modeli (Otokataliz)

Gerçek ortamda yan reaksiyonlar ve suyun etkisi her saflaşmayı anında bozar

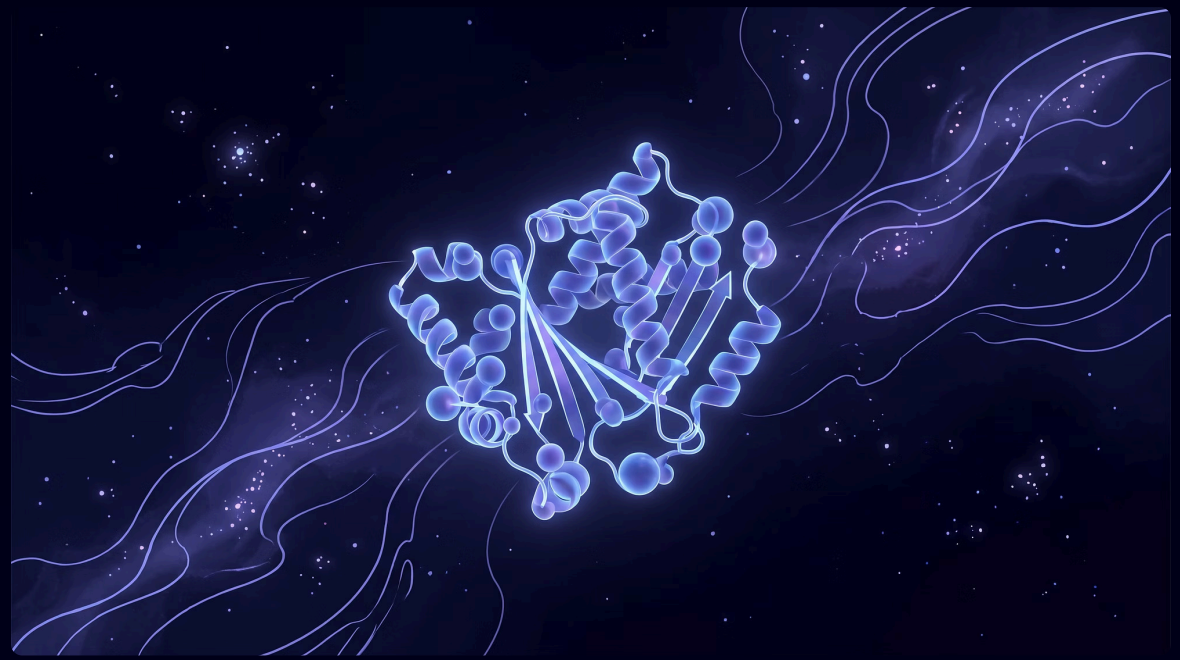
### Viedma Ripening

Katı kristalde işe yarar; hücrenin sıvı ortamına taşımak termodinamik olarak mümkün değildir

### CISS Etkisi

Molekül yüzeyden ayrılınca suda tekrar rasemik karışıma döner; evrensel ve kalıcı bir mekanizma değildir

# İstatistiksel İmkansızlık: $10^{-164}$



Yalnızca 150 amino asitten oluşan tek bir proteinin "ilkel çorba"da tesadüfen doğru şekilde oluşabilmesi için üç engelin aşılması gerekir:

⚠ Bu üçü çarpıldığında tek bir proteinin tesadüfen oluşma ihtimali **$10^{-164}$**'tür. Evrendeki tüm atom sayısı $10^{80}$, evrenin başından beri geçen toplam saniye $10^{17}$'dir. Tüm evren protein fabrikası olsa bile bu sayıya **ulaşılamaz.**

01

### Yalnızca Peptit Bağı

Amino asitlerin yalnızca "peptit bağı" ile bağlanması → ihtimal: **$10^{-45}$**

02

### L-Formu Zorunluluğu

Her birinin L-formunda (sol elli) olması → ihtimal: **$10^{-45}$**

03

### Doğru Sıralama

Doğru sırayla dizilmesi → ihtimal: **$10^{-74}$**

# Hammadde mi, Sanat mı?

Bir heykeltıraşın mermerden yonttuğu insan yüzünü düşün. Mermerin atomlarında "insan yüzü şeklinde olma" zorunluluğu yoktur — o şekil mermere **dışarıdan verilir.**

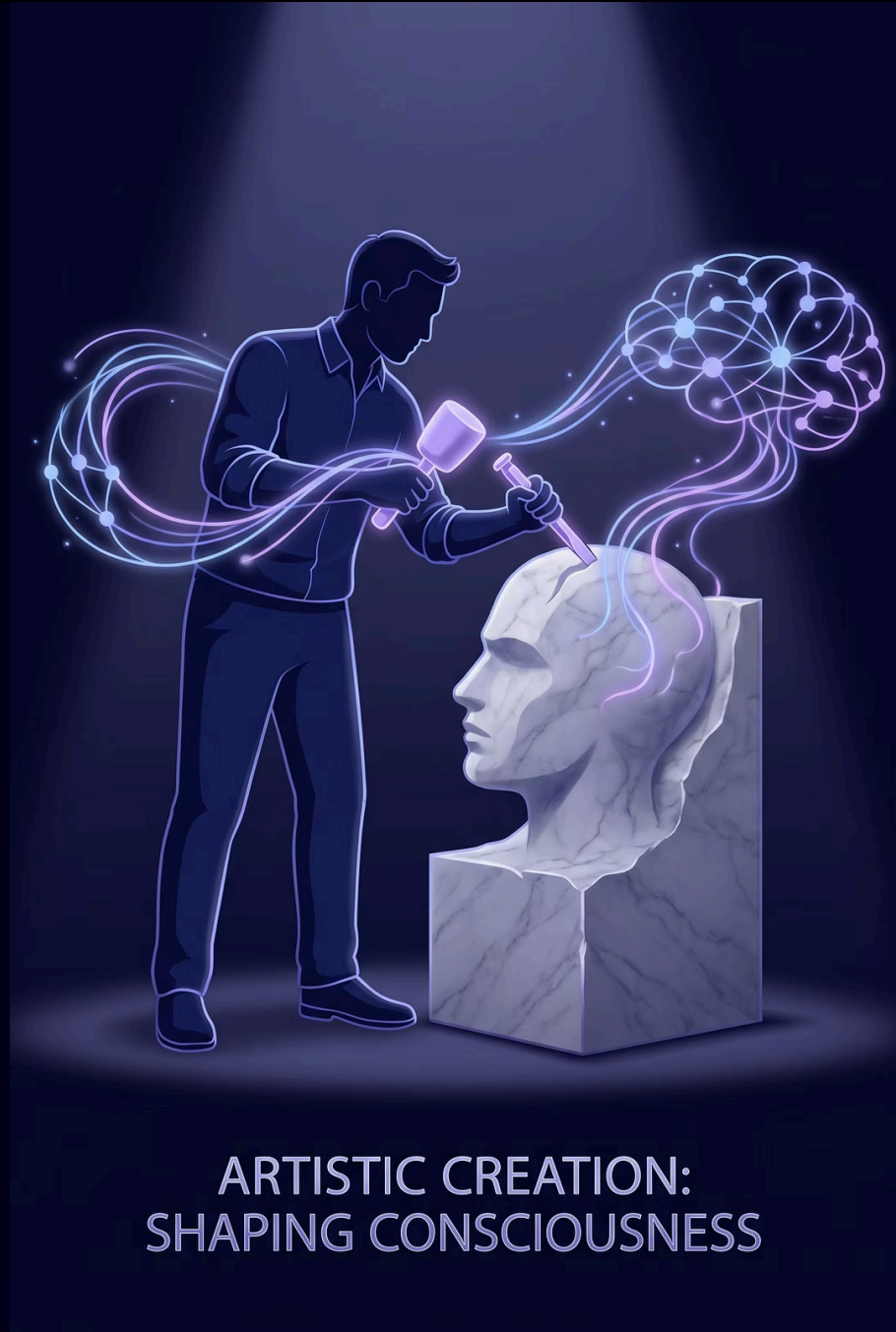
### Laboratuvarda

Amino asitlerin atomlarında "sol elli olma" zorunluluğu yoktur; laboratuvarda her iki formu da oluştururlar

### Canlılıkta

Ama canlılık yalnızca sol elli tuğlalarla inşa edilmiştir

Bu durum, homokiralitenin atomların bir özelliği değil, atomlara **yaptırılan bir nizam** (düzen) olduğunu gösterir. Maddeye, kendi tabiatında olmayan bir tercih **yöneltilmiştir.**



# "Doğa Seçti" İfadesinin Eleştirisi

Ders kitaplarında sıkça geçen "Doğa, L-amino asitleri seçti" gibi ifadeler bilimsel açıklama değil, birer mecazdır.

Gayesi olan bir fiil, **faili olmayan** bir fiil olamaz.

### Doğanın Sınırı

Doğa; atomlar, yasalar ve enerjiden ibarettir — iradesi, aklı ve görme yetisi yoktur

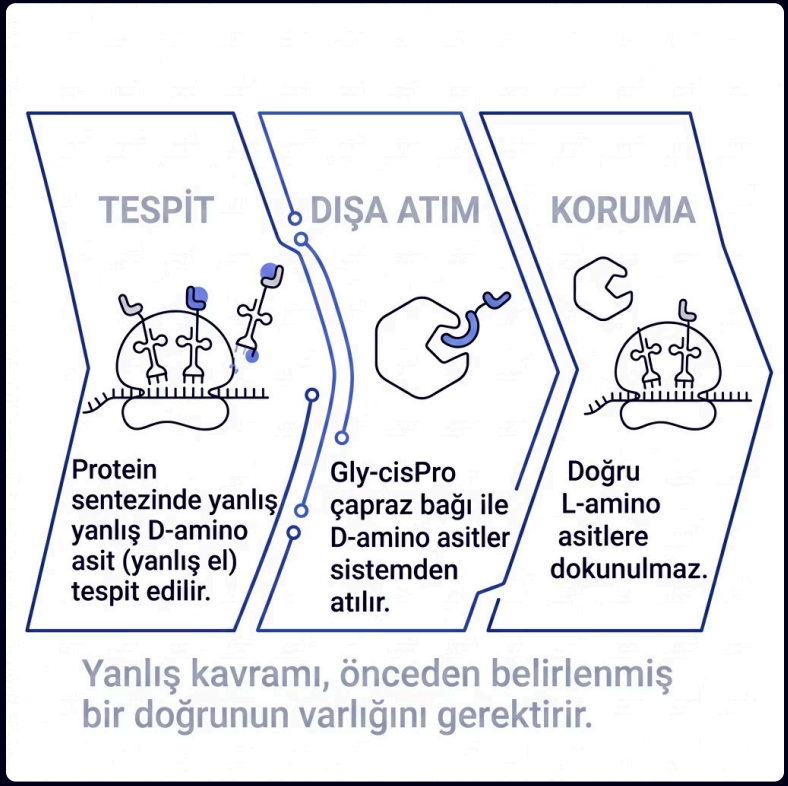
### Seçim Nedir?

**"Seçim"** bir irade, bir bilgi ve bir amaç gerektirir

### Gaye Delili

Seçilen şeyin (homokiralite) gelecekteki bir amaca (protein katlanması ve biyolojik işlev) hizmet etmesi, bu seçimin bir **Gaye** gözetilerek yapıldığını kanıtlar

# Moleküler Kalite Kontrol: Chiral Proofreading




Hücre, bu muazzam düzeni korumak için kendi içinde bir denetim sistemi barındırır.

01

## DTD Enzimi

**DTD enzimi**, protein sentezi sırasında yanlışlıkla araya giren D-amino asitleri (yanlış el) tespit eder ve sistemden atar

02

## Gly-cisPro Çapraz Bağı

Bunu, üzerindeki **Gly-cisPro** adı verilen özel çapraz bağ sayesinde yapar

03

## Doğruya Dokunmaz

Doğru olan L-amino asitlere ise **dokunmaz**

"Yanlış" kavramı, önceden belirlenmiş bir "doğru"nun, bir standardın ve bir planın varlığını gerektirir. Şuursuz atomların, sistemin bütününü öngörüp bir denetim mekanizması **kurması** mümkün değildir.

# Atomların Sessiz Şehadeti: Genel Bakış

Bu derste incelenen her örnek, aynı gerçeğin farklı bir yüzünü gösterdi.

### Karvon ve Limonen

Koku algımızdaki sanatlı detay — aynı atomlar, tamamen farklı anlamlar

### Talidomid

Kiralite, "hayat" ile "ölüm" arasındaki ince çizgidir; insan müdahalesinin sınırı vardır

### Sotorasib ve Capivasertib

İnsan aklı bu düzeni taklit etmekte zorlanır; hücre ise zahmetsizce gerçekleştirir

### $10^{-164}$ İhtimali

Canlılık, maddeye "rağmen" ve maddeye "hükmedilerek" inşa edilmiştir

> Kiralite, kuru bir geometrik detay değil; varlığın hamuruna karılmış bir **Kasıt** ve **İrade** mührüdür.